

Síntese e Caracterização de Complexo de Cobre(II) com Ligante Oxamato Funcionalizados para Aplicações na Química Click

Victor G. Araújo (G)^{1*}, Pedro R. Mota (G)¹, Humberto O. Stumpf (PQ)¹, Cynthia L. M. Pereira (PQ)¹, Willian X. C. Oliveira (PQ)^{1**}
*victor-araujo@ufmg.br, **wxcoliveira@ufmg.br

¹ Departamento de Química, Instituto de Ciência Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Av. Pres. Antônio Carlos, nº 6627, Pampulha, Belo Horizonte, 31270-901, MG, Brasil.

RESUMO

Impulsionado pela busca por novos materiais funcionais, este trabalho explora a química click para desenvolver complexos de cobre(II) com potenciais magnéticos e biológicos. Primeiramente realizou-se a síntese do pré-ligante **EtHpapox** a partir de 4-etinilanilina e cloreto de etiloxalila. Em seguida, sintetizou-se o complexo $(PPh_4)_2[Cu(papox)_2].CHCl_3.xH_2O$ (**1**). A estrutura do composto **1** foi confirmada por difração de raios-X, revelando uma geometria quadrática plana e ligantes em configuração *trans*. Testes preliminares indicam a ocorrência da reação de cicloadição alquino-azida catalisada por cobre (CuAAC), o que abre caminho para a inserção de diversos grupos funcionais e, conseqüentemente, para o desenvolvimento de novos materiais.

Palavras-chave: cobre(II), oxamato, química click, triazol, catalisador de cobre

Introdução

A crescente demanda por novos materiais funcionalizados impulsiona a busca por metodologias sintéticas eficientes^[1]. Nesse contexto, a química click surge como uma abordagem robusta, eficiente e alinhada aos princípios da Química Verde, permitindo a construção rápida de moléculas complexas com altos rendimentos e baixa geração de subprodutos^[2-3]. Entre as reações click, a cicloadição alquino-azida catalisada por cobre(I) (CuAAC) destaca-se por sua confiabilidade, alta regiosseletividade na formação de triazóis 1,4-disubstituídos, e condições reacionais brandas^[4]. A funcionalização com triazóis, por sua vez, oferece um caminho promissor para o design racional de ímãs moleculares com comportamentos magnéticos específicos, essenciais para o avanço da spintrônica molecular e armazenamento de dados^[5]. Somado a isso, esse grupo também demonstra significativas atividades biológicas, incluindo propriedades antifúngicas, antimicrobianas, antivirais, antitumorais, anti-inflamatórias e antiparasitárias, o que os torna um arcabouço crucial na descoberta e desenvolvimento de fármacos^[6].

Experimental

Síntese do pré-ligante 4-etinilfenil-N-oxamato de etila (EtHpapox): Em um balão de fundo redondo, adicionou-se 0,7971 g (6,6 mmol) de 4-etinilanilina 97%, 0,93 mL (6,7 mmol) de trietilamina e 200 mL de THF sob agitação a temperatura constante. Em seguida, acrescentou-se, gota-a-gota, 0,75 mL (6,6 mmol) de cloreto de etiloxalila. A solução foi submetida a refluxo (75°C) por uma hora. Reduziu-se o volume da solução a um quinto de seu volume inicial. Adicionou-se 250 mL de água gelada, deixando a mistura a 5°C por uma noite. O pó branco foi filtrado, lavado com água gelada e seco sob pressão reduzida por 48h. Esta reação esta resumida no esquema reacional apresentado na Figura 1. Rendimento: 75,4% (1,08 g, 4,97 mmol). Ponto de fusão: 128-130°C. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm): 1,43 (t, 3H), 3,09 (s, 1H), 4,42 (q, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 9,85 (s, 1H). RMN de ¹³C (ppm): 160,76, 153,86, 136,66, 133,13 (+), 119,51 (+), 119,12, 83,02 (+), 77,50 (+), 63,90 (-), 13,99(+).

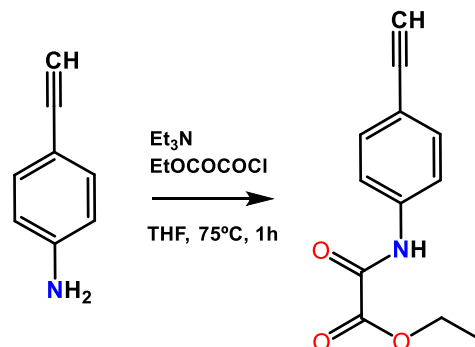


Figura 1 – Esquema reacional do pré-ligante **EtHpapox**.

Síntese do complexo $(PPh_4)_2[Cu(papox)_2].CHCl_3.xH_2O$ (1**):** Em 10,0 mL de água, adicionou-se 217 mg (1,0 mmol) de **EtHpapox** e 0,72 mL (2,0 mmol, 25% em água) de hidróxido de sódio. A suspensão foi aquecida a 60°C por 1h, a fim hidrolisar o pré-ligante e solubilizar o sal formado. Em seguida, deixa-se a solução resfriar até temperatura ambiente e adiciona-se, gota-a-gota, uma solução de $CuCl_2.2H_2O$ (85 mg, 0,5 mmol em 5 mL de água). A adição ocorre até o início da precipitação de sólidos, quando a solução é filtrada e adiciona-se uma solução de cloreto de tetrafenilfosfônio (749,2 mg, 2,0 mmol em 8 mL de água). Extraíu-se o produto com clorofórmio (60 mL), em frações de 10 mL. A fração orgânica é concentrada até 20% do volume inicial e adicionou-se éter etílico até a precipitação de um sólido verde. O sólido é filtrado e seco sob atmosfera por 24 h. Monocristais de **1** foram obtidos deixando a água mãe da filtração evaporar na geladeira até secar quando alguns cristais verde foram observados e submetidos à difração de raios X de monocristal. Esta reação esta resumida no esquema reacional arentado na Figura 2.

Resultados e Discussão

Confirmou-se a formação do **EtHpapox** pelos espectros de ¹H (Figura 3) e ¹³C. Eles apresentam o número de sinais, além do solvente residual e do padrão TMS, compatível com o esperado para esta molécula.

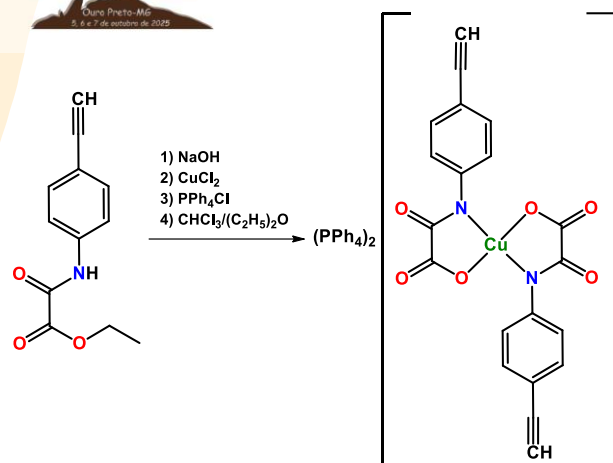
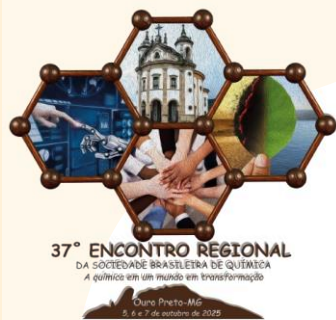


Figura 2 – Esquema reacional de 1.

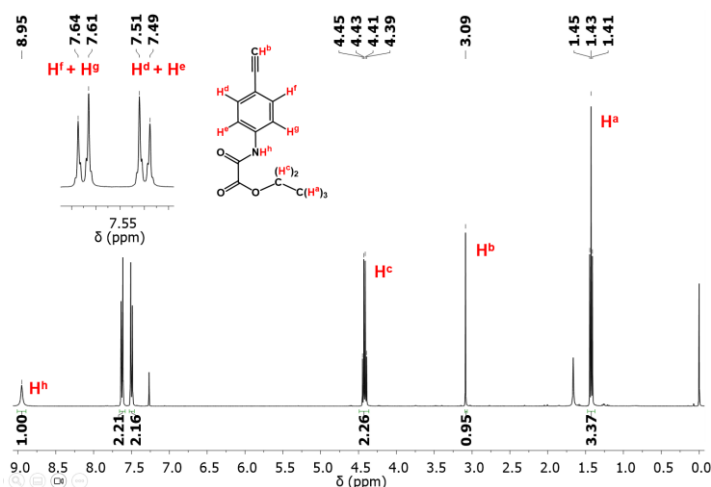


Figura 3 – Espectro de RMN de ^1H para EtHpapox em CDCl_3 a 400 MHz com integração dos sinais do pré-ligante.

O complexo **1** cristaliza no sistema cristalino triclinico, no grupo de espaço $P\bar{1}$, com parâmetros de rede $a = 10,658(3) \text{ \AA}$, $b = 11,986(3) \text{ \AA}$, $c = 25,179(7) \text{ \AA}$, $\alpha = 98,6(2)^\circ$, $\beta = 99,7(2)^\circ$, $\gamma = 103,2(2)^\circ$, volume $V = 3026,98 \text{ \AA}^3$ e $Z = 2$. Na estrutura cristalina (Figura 3) observa-se que para cada complexo $[\text{Cu}(\text{papox})_2]^{2-}$ há dois cátions PPh_4^+ para balanceamento de cargas, além de uma molécula de clorofórmio e algumas moléculas de água desordenadas em um espaço hidrofóbico. Não foi possível determinar a posição destas moléculas de água devido à extrema desordem nelas. O complexo em questão apresenta uma geometria quadrática plana ligeiramente distorcida e número de coordenação igual a 4. No ligante, observa-se a permanência da ligação tripla após a reação de coordenação, tendo uma distância de ligação entre os carbonos ligados ao anel de $1,19 \text{ \AA}$, comparados à distância de $1,43 \text{ \AA}$ entre o carbono da ligação tripla e o anel aromático. Esta distância está condizente com grupos $\text{C}\equiv\text{C}$ em ressonância. Além disto, os ligantes estão em posição trans, o que deve favorecer a reação CuAAC, por não ter impedimento estérico quando em solução.

Conclusões e Perspectivas

O pré-ligante EtHpapox foi sintetizado com 75,4% de rendimento e a formação do produto foi confirmada por espectros de RMN de ^1H e ^{13}C . Com este ligante, realizou-se a síntese do complexo de cobre(II) $(\text{PPh}_4)_2[\text{Cu}(\text{papox})_2] \cdot \text{CHCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ e obtenção de monocristais.

Sua estrutura cristalina foi determinada por difração de raios-X, revelando uma geometria quadrática plana e ligantes em configuração trans. Nesta reação de coordenação, a ligação tripla foi mantida no complexo de cobre, estando pontamente disponível para reações "click".

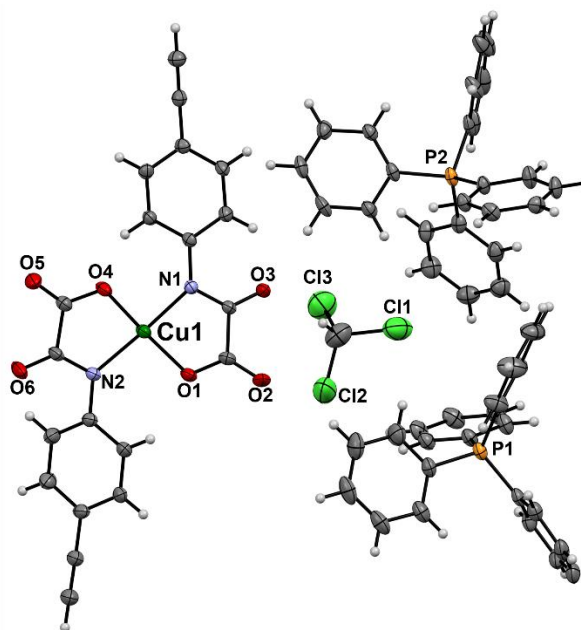


Figura 4 – Estrutura cristalina do complexo **1** com rótulo nos átomos. Hidrogênios e moléculas de água omitidas para melhor visualização. Elipsóides em 50% de probabilidade.

Como perspectivas, além da otimização da reação de formação de **1**, projeta-se a realização de reações com ele na presença de azidas orgânicas para modificação pós-sintética dos complexos, alterando o alcino à triazol (Figura 5) e isolando o produto obtido.

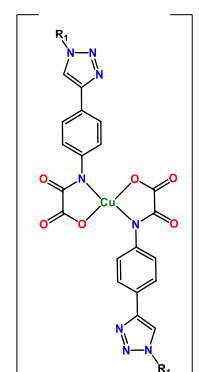


Figura 5 – Estrutura molecular do complexo **1** após modificação com uma azida, formando grupos triazóis.

Agradecimentos



Referências

- [1] Głowniak S. *et al. Materials Today*. **2021**, 46, 109-124. [2] Hein C. D.; Liu X. M.; Wang D. *Pharm Res*. **2008**, 25, 2216-2230. [3] Shirame S. P.; Bhosale R. B. *Green Chemistry*. Saleh H. M., Ed.; Koller M., Ed.; IntechOpen, Rijeka, **2018**, cap. 9. [4] Tireli, M *et al. Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, 13, 2352-2363. [5] Crowley, J.D.; McMoran, D.A. Košmrlj, J., Ed; Topics in Heterocyclic Chemistry, Springer, Berlin, Heidelberg, **2012**, 28, 31-83. [6] Kumar, S.; Khokra, S. L.; Yadav, A. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*. **2021**, 7, 106.